약제 급여 평가 위원회 평가 결과

treprostinil
1mg/mL, 2.5mg/mL, 5mg/mL, 10mg/mL
(레모둘린주사, 안트로젠)

☐ **제형, 성분·함량 :**
- 1mL 중 treprostinil 1mg, 2.5mg, 5mg, 10mg, 20mL/vial

☐ **효능 효과 :**
- NYHA 분류 단계 II-IV에 해당하는 폐동맥고혈압 환자의 운동능력 및 증상개선

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의일**

2010년 제7차 약제급여평가위원회 : 2010년 7월 22일

2010년 제8차 약제급여평가위원회 : 2010년 8월 19일[재심의]

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2010년 6월 21일, 8월 16일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자 의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “NYHA 분류 단계 II-IV에 해당하는 폐동맥고혈압 환자의 운동능력 및 증상 개선”에 사용하는 prostanoids 계열 주사제로, 단계 IV 환자 중 기존 약제를 사용할 수 없거나 기존 약제에 실패한 환자군에 대한 임상적 필요성이 인정되므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “NYHA 분류 단계 II-IV에 해당하는 폐동맥고혈압 환자의 운동능력 및 증상 개선”에 허가받은 약제로, “원발성 폐동맥 고혈압”은 희귀(난치성)질환에 해당하며, 현재 해당 적응증에 허가받은 bosentan, iloprost, beraprost가 등재되어 있음.

  ▪ 단, NYHA 단계 IV 환자 중 기존 약제를 사용할 수 없거나 기존 약제에 실패한 환자군에 대해서는 대체약제가 없고 임상적 필요성이 인정되므로 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당함.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 NYHA functional class II-IV의 폐동맥 고혈압의 치료에 사용하도록 추천되고 있으며[1)2)3)4)5)6)], prostanoids 계열 약제로서 삽입 카테터를 통해 지속적인 피하 또는 정맥주입으로 투여함[7)].

  ▪ intravenous(iv) prostanoids는 고위험군의 폐동맥고혈압 치료에 효과적이고 다른 치료에 실패한 환자에서도 효과를 나타내며[3)] 심각한 부작용으로 인해 기존 치료제의 투여가 불가능한 중증 환자의 치료에 필요성이 있음.[8)]

  ▪ 신청품은 허가사항에서 중등도 간장애 환자 및 임부에 대한 사용 제한이 없으나, 신청품은 다른 치료제에 비해 낮은 수준으로 권고되고 있음.[1)2)5)]

- 원발성 폐고혈압 또는 결합조직질환이나 선천성 체폐단락질환과 관련된 이차성 폐동맥고혈압 환자(n=470)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험[9)]을 수행한 결과, 12주째 6분보행거리는 treprostinil subcutaneous(sc)군에서 위약대비 개선되었음(median change 10m vs. 0m; median difference 16m, 95% CI 4.4m-27.6m; p=0.006)

  ▪ 주사부위 통증은 treprostinil군에서 위약대비 더 흔하게 발생하였으며(85% vs 27%, p<0.0001), treprostinil 투여 환자 중 8%는 복부 주입 통증에 의해 치료를 중단하였

음.

- 원발성 폐고혈압 및 콜라겐 혈관질환과 관련된 폐동맥 고혈압 환자(n=44)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험[10]을 수행한 결과, treprostinil iv군의 12주째 6분보행거리는 위약대비 개선되었음(median change 89 vs. 13; median difference 83m, 95% CI 7.0 to 187.0, p=0.008)[11]

  - 사망환자 총 8명 중 treprostinil군 3명, 위약군 2명이 질환의 진행에 의해 사망하였고, 심각한 이상반응의 발생은 treprostinil군 22건(11명, 37%), 위약군 21건(9명, 64%)에서 나타났으며, 이 중 패혈증 또는 감염이 총 8명의 환자에서 발생함.

- 폐동맥 고혈압 약제에 대한 RCT 1541편과 관련 review article 24편에 포함된 3,758명의 환자를 대상으로 prostanoids, ERAs, PDE5 inhibitors 약제의 사망률을 분석한 체계적 문헌 고찰[12] 결과, 신청품이 포함된 iv prostanoids 약제에 의한 mortality benefit이 위약대비 유의하게 나타났으며(RR 0.30, 95% CI 0.14 to 0.63), ERAs[13] 및 PDE5 inhibitors[14] 계열 약제는 위약대비 mortality 감소를 입증하지 못함(ERAs: RR 0.58, 95% CI 0.21 to 1.60; PDE5 inhibitors: RR 0.30, 95% CI 0.08 to 1.08).

  - 신청품 iv에 대한 연구의 환자수는 44명으로 sc 연구(n=469) 및 타약제 ERAs(n=947), PDE5 inhibitors(n=569)에 비해 적었음.

○ 비용 효과성

- NYHA 기능분류 단계 IV 환자 중 기존 약제를 사용할 수 없거나 기존 약제에 실패한 환자군에 대해서는 대체약제가 없음[15].

- 피하주사 투여를 기준으로 투약비용을 산출시 sc 투여에 대한 신청품의 연간 소요비용[16]은 [redacted]원임[17].

  - 고함량 제품은 환자에 따라 개봉 후 버리는 용량이 발생할 수 있어 비용이 더 증가될 수 있음.

- iv 투여시 중심 정맥 투여에 의한 입원 비용이 추가될 수 있으나 중증 환자의 경우 질환에 의한 입원 가능성이 있으며, 환자의 상태에 따라 불확실성이 있어 약제비만 고려 시 신청품의 연간 투약비용은 [redacted]원임[18].

○ 재정 영향

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[19]은 1차년도에 약 [redacted]억원, 3차년도에 약 [redacted]억원이 되고, 동 금액이 재정증분으로 예상됨[20].

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 이태리, 독일, 스위스에 등재되어있음.

Reference

1) Cecil medicine 23rd ed(2010)
2) Pharmacotherapy 7th ed(2008)
3) Harrison's internal medicine 17th ed(2010)
4) ESC guideline 2009: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
5) ACCP guideline 2007
6) ACCF/AHA guideline 2009
7) 신청품 허가사항
8) 대한심장학회[redacted]
9) Simonneau et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:800-804
10) Hiremath et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: A placebo-controlled trial. J Heart Lung Transplant 2010;29:137-49
11) 12주째 신청품의 평균 투여용량은 신청품의 허가 상 최대권장용량인 22.5ng/kg/min보다 높은 72±4ng/kg/min이었음.
12) Ryerson et al. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Respiratory research 2010;11:12
13) Endothelin receptor antagonist
14) Phosphodiesterase type 5 inhibitors
15) NYHA 기능분류 II-IV 단계에서는 ERA 경구제인 bosentan, prostanoid인 iloprost inh. beraprost, treprostinil이 추천되고 있으므로 bosentan, iloprost, beraprost가 대체약제임.
16) [redacted]
17) 신청품은 피하주사 및 정맥주사로 투여할 수 있으나, 정맥투여의 경우 중심정맥 카테터의 장기간 삽입과 관련된 위험성(중증 혈류 감염 등)으로 인해 중증의 주입부위 통증 혹은 반응으로 피하경로가 적절하지 않은 경우에 한해 투여하도록 되어있음.
18) 정맥투여시 중심정맥 카테터를 통해 약물을 주입해야 하므로 입원료 및 기타 추가되는 비용은 환자의 상태 및 투여기간에 따라 달라질 수 있어 산출이 곤란함. 허가사항에 따르면 정맥투여시 약제를 그대로 투여하거나, 멸균주사용수 또는 0.9% 염화나트륨 주사액에 희석하여 투여하므로 멸균주사용수 또는 염화나트륨주사액의 연간 비용이 추가될 수 있음.
19) 절대재정소요금액= 제약사 제시 함량별 예상사용량 x 함량별 신청가
20) 고함량 제품의 사용이 증가함에 따라 재정 영향이 증가될 수 있음.